



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Aplicação clínica do marcador Ca 19.9 no *follow-up* de doentes com carcinoma colorretal

Paulo André Viana De Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Silva Vaz
Coorientador: Dr^a. Manuela Romano

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

A minha dedicatória é dirigida a todos os doentes que lutam dia-após-dia contra o carcinoma colorretal, não esquecendo os que, infelizmente, já perderam esta batalha. Espero ainda que este projeto de investigação seja um contributo útil e permita que muitos mais vençam esta doença difícil e silenciosa.

Agradecimentos

Certamente, será impossível traduzir em poucas linhas o tamanho da gratidão que sinto neste momento. É difícil descrever o sentimento de um sonho realizado.

Não obstante, quero deixar um especial agradecimento ao meu orientador Dr. Pedro Silva Vaz e coorientadora Dra. Manuela Romano pela disponibilidade que sempre demonstraram ao longo da construção deste projeto de investigação, bem como por todo o conhecimento transmitido e confiança demonstrada.

Um obrigado à Faculdade Ciências da Saúde e respetivos funcionários, pelo fantástico acolhimento e amabilidade ao longo destes 6 anos.

Aos meus amigos, pela amizade inabalável.

E, por último, a minha maior gratidão à minha família, especialmente a minha mãe, Maria Manuela da Cruz Viana, e irmãos, Paula Andreia Viana De Araújo e José Carlos Viana De Araújo, pelo exemplo que são para mim, apoio e amor incondicional, por estarem sempre ao meu lado, pelo carinho, paciência e por serem o motivo de nunca desistir.

Resumo

Introdução: O carcinoma colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais comuns do trato gastrointestinal, sendo a quarta mais frequentemente diagnosticada e a segunda causa de morte relacionada com cancro nos Estados Unidos da América. Os marcadores tumorais são úteis na abordagem e monitorização dos doentes com neoplasia. O *carcinoembryonic antigen* (CEA) é o marcador tumoral mais utilizado no carcinoma colorretal e o *carbohydrate antigen* 19.9 (Ca 19.9) pode ser considerado um marcador adicional.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi a avaliação da relação entre os níveis séricos do Ca 19.9 e a ocorrência de metastização tumoral.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo e observacional de doentes com diagnóstico confirmado de carcinoma do cólon (estadio I-III), que foram submetidos a intervenção cirúrgica curativa no Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, no período entre janeiro de 2012 a dezembro de 2016. O tratamento estatístico foi efetuado no software SPSS-24.0®.

Resultados: Cento e vinte e um doentes, com carcinoma do cólon nos estadios I e III, foram submetidos a ressecção cirúrgica curativa. A maioria dos tumores localizou-se no cólon sigmóide (40,5%). A metastização hepática foi a mais frequente (10/19 doentes). Para todos os tipos de metastização o Ca 19.9 apresentou uma acuidade semelhante ao CEA (0,800(0,674-0,925) versus 0,847(0,744-0,949)), com uma sensibilidade de 78,9% e especificidade de 75,5%.

Conclusões: O Ca 19.9 pode ser usado como marcador tumoral adicional no seguimento dos doentes com carcinoma do cólon, estando associado ao desenvolvimento de metástases à distância e, por conseguinte, a pior prognóstico.

Palavras-chave

Carcinoma Colorretal, Seguimento Oncológico, Marcadores Tumorais e Metastização Tumoral.

Abstract

Background: Colorectal cancer is one of the most common neoplasms of the gastrointestinal tract, the fourth most frequently diagnosed and the second cause of cancer-related death in the United States. Tumor markers are useful in the approach and monitoring of patients with cancer. Carcinoembryonic antigen (CEA) is the most commonly used tumor marker in colorectal carcinoma and carbohydrate antigen 19.9 (Ca 19.9) can be considered as an additional marker.

Objective: The main goal of this study was the evaluation of the relationship between serum levels of Ca 19.9 and the occurrence of tumor metastasis.

Materials e Methods: Retrospective and observational study of patients with confirmed colorretal cancer who underwent curative surgical intervention (stage I-III) at the Amato Lusitano Hospital of the Local Health Unit in Castelo Branco, between January of 2012 and December of 2016. The statistical treatment of data was carried out in software SPSS-24.0®.

Results: One hundred and twenty-one patients, with stage I and III colon carcinoma, underwent curative surgical resection. The majority of tumors were located in the sigmoid colon (40.5%). Hepatic metastasis was the most frequent (10/19 patients). For all types of metastasis, Ca 19.9 presented a similar acuity.

Conclusion: Ca 19.9 can be used as an additional tumor marker for the follow-up of colon carcinoma patients, being associated with the development of distant metastasis and, therefore, worse prognosis.

Keywords

Colorectal Carcinoma, Oncology Follow-up, Tumor Markers and Tumor Metastasis.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract	v
Keywords.....	v
Índice	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
2.1 Análise Estatística.....	5
3. Resultados	6
3.1 Caracterização da Amostra	6
3.2 Comparação dos marcadores tumorais e a metastização	8
4. Discussão	11
5. Conclusão	13
Referências Bibliográficas	14

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama de seleção dos doentes para inclusão no estudo	7
Figura 2 - <i>Whiskers-plots</i> dos valores medianos dos marcadores tumorais pré-operatórios nos doentes com e sem metastização	9
Figura 3 - <i>Whiskers-plots</i> dos valores medianos dos marcadores tumorais no <i>follow-up</i> oncológico nos doentes com e sem metastização	9
Figura 4 - Comparação da AUC dos marcadores tumorais na metastização	10

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação TNM.....	4
Tabela 2 - Características dos doentes.....	6
Tabela 3 - Relação entre as características dos doentes e dos tumores, os marcadores tumoriais e a metastização tumoral	8
Tabela 4 - AUC dos marcadores CEA e Ca 19.9 na metastização tumoral.....	10
Tabela 5 - Sensibilidade e especificidade do CEA e Ca 19.9 na metastização tumoral.....	10

Lista de Acrónimos

CCR	Carcinoma Colorretal
EUA	Estados Unidos da América
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>
CA 19.9	<i>Carbohydrate antigen 19.9</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
HAL	Hospital Amato Lusitano
TC	Tomografia Computorizada
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
M	Média
SAM	Sistema de Apoio ao Médico
IC	Intervalo de Confiança

1. Introdução

Apesar do crescente avanço científico e tecnológico com que se depara a medicina atual, a área da oncologia permanece um desafio de saúde pública e importante causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Particularmente, o carcinoma colorretal (CCR) apesar de ser incomum em idades inferiores a 50 anos (1), representa a quarta neoplasia mais diagnosticada e a segunda causa de morte relacionada com cancro nos Estados Unidos da América (EUA) (2). Nesse país, em 2017, foi estimado 135.430 de novos casos diagnosticados com CCR e 50.260 de mortes decorrentes da doença (3). A nível europeu, anualmente cerca de 17 em cada 100.000 habitantes desenvolvem CCR (4).

Uma importante ferramenta disponível para monitorização dos doentes com tumores são os marcadores tumorais. Muitos marcadores têm sido estudados e propostos no prognóstico do CCR, contudo, o *carcinoembryonic antigen* (CEA) é o marcador tumoral mais usado em pacientes com CCR, pelo que elevações séricas estão associadas a pior prognóstico pós-operatório e são consideradas tão importantes quanto o sistema de estadiamento TNM na avaliação do risco (5,6). Membro de uma superfamília de imunoglobulinas, o CEA consiste numa glicoproteína sérica de alto peso molecular (200kDa) produzida tanto por células caliciformes normais do cólon, como sobre expressa por adenocarcinomas, especialmente do cólon, reto, mama e pulmão (7,8). Trata-se de uma molécula que medeia a agregação de células do CCR, através da sua capacidade de adesão intercelular homotípica, facilitando por isso o processo de metastização. Com uma especificidade de 90% e sensibilidade de apenas 40% a 70% para CCR, não está recomendada a sua utilização no diagnóstico. O CEA está elevado em cerca de 60% a 85% destes doentes (9,10,11).

O *carbohydrate antigen 19.9* (Ca 19-9) é o marcador tumoral, também estudado para a monitorização do CCR, a seguir ao CEA. Descrito por Koprowski *et al.* em 1979 através de um anticorpo monoclonal 1116-NS-19-9 dirigido à linha celular SW 1116 do CCR (12), consiste num determinante antigénico (epítipo) carbohidratado, derivado da sialização da lacto-N-fucopentose II, relacionado com o antígeno monossializado do grupo sanguíneo Lewis A (13). É um hapteno que pertence a um complexo glicoproteico de alto peso molecular (200-1000kDa) e funciona como um ligante da e-seletina, promovendo a adesão de células cancerígenas às células endoteliais (14,15). Não é expresso em doentes que não possuem o antígeno de Lewis, devido à ausência da enzima fucosiltransferase, o que se verifica em cerca de 6% da população caucasiana e em 22% da população não caucasiana (15,16). Trata-se de um marcador utilizado habitualmente na monitorização do carcinoma do pâncreas, podendo se verificar elevações séricas em carcinomas do estômago, vesícula biliar, cólon, ovário e pulmões (17). Verificam-se ainda elevações em doentes com diabetes mal controlada e, em contraste com o CEA, encontra-se claramente diminuído em doentes

fumadores (16). Relaciona-se com fases mais avançadas do CCR e possuiu maior sensibilidade para doentes com metástases, apresentando elevações séricas em cerca de 35% a 40%. Apesar disto, continua a apresentar menor sensibilidade que o CEA para qualquer estadio da doença (10,11,18).

Segundo a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), apenas o CEA está recomendado no estadiamento pré-operatório, planeamento terapêutico, seguimento pós-operatório e monitorização da resposta terapêutica, não existindo suficiente evidência clínica para o uso do Ca 19.9 na monitorização destes doentes (19).

Pretende-se, com este estudo, avaliar a aplicabilidade do Ca 19.9 no seguimento pós-operatório de doentes com CCR submetidos a cirurgia curativa e a possibilidade da sua inclusão nas *guidelines* atuais.

2. Materiais e Métodos

Para o presente estudo de investigação, transversal e retrospectivo, foram incluídos os doentes que cumpriam os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico confirmado de carcinoma do cólon nos estádios I a III; submetidos a intervenção cirúrgica curativa no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Amato Lusitano (HAL) da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, no período entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2016. Foram excluídos deste estudo os doentes com estadio IV no pré-operatório, segundo o sistema de estadiamento TNM (Tabela 1), os doentes submetidos a cirurgia paliativa, aqueles com antecedentes de CCR prévio ou outra neoplasia maligna e doentes com informações clínicas ausentes ou incompletas (Figura 1).

Para cumprir o objetivo proposto foi realizada a recolha e análise retrospectiva de informação clínica dos doentes, recorrendo à base de dados SAM[®] das seguintes variáveis: idade, género, localização do tumor, data da intervenção cirúrgica, procedimento cirúrgico, estadiamento com base no resultado anatomopatológico e achados intra-operatórios, valores séricos pré- e pós-operatórios do CEA e Ca 19.9.

Ao longo do *follow-up* oncológico e, no caso do diagnóstico de metastização tumoral, procedeu-se ao registo tanto do local de metastização como dos valores séricos do CEA e Ca 19.9 imediatamente antes do diagnóstico imagiológico.

Relativamente ao *follow-up* oncológico, é adotado o protocolo do Serviço: nos primeiros dois anos, consulta de 3/3 meses, no terceiro ano, consulta de 4/4 meses e até ao quinto ano, consultas de 6/6 meses, com medição dos marcadores tumorais CEA e Ca 19.9 em todas estas consultas. A realização de tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica é realizada anualmente e de colonoscopia um ano após ressecção cirúrgica, aos 3 anos e se não se verificar alterações, aos 5 anos. Os doentes que apresentem sintomatologia importante e elevações séricas dos marcadores tumorais, foram submetidos a avaliação adicional com TC toracoabdominopélvica e colonoscopia para despiste de recidiva ou metastização tumoral.

Os marcadores tumorais CEA e Ca 19.9 foram recolhidos em todos os doentes por amostras de sangue periféricas, que foram analisadas e medidas no laboratório do serviço de Patologia Clínica do HAL, através do método de quimioluminescência. Os valores de referência foram estabelecidos segundo a prática da Instituição, considerando-se alterados para níveis superiores, do CEA $\geq 0,5\text{ng/mL}$ e do Ca 19.9 $\geq 37\text{U/mL}$ (16).

TABELA 1: Classificação TNM³⁰

pT (Tumor)	
pTx	Tumor primário não pode ser avaliado
pT0	Sem evidência de tumor primário
pTis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão através da muscular mucosa)
pT1	Tumor invade a submucosa (através da muscular mucosa mas não pela muscular própria)
pT2	Tumor invade a muscular própria
pT3	Tumor invade através da muscular própria para os tecidos pericólicas
pT4	Tumor invade o peritônio visceral ou invade ou está aderente a órgãos adjacentes ou estruturas
pT4a	Tumor invade através do peritônio visceral (incluindo perfuração intestinal através do tumor e invasão contínua do tumor através da inflamação para a superfície do peritônio visceral)
pT4b	Tumor invade diretamente ou está aderente a órgão adjacentes ou estruturas
pN (gânglios linfáticos)	
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de gânglios linfáticos regionais
N1	1 a 3 gânglios linfáticos regionais positivos (tumor com gânglios linfáticos $\geq 0,2\text{mm}$), ou qualquer número de depósitos tumorais estão presentes e todos os gânglios linfáticos são negativos
N1a	1 gânglio linfático regional é positivo
N1b	2 ou 3 gânglios linfáticos regionais são positivos
N1c	Gânglios linfáticos regionais negativos, mas há depósitos tumorais na subserosa, mesentério, ou pericólico não-peritonizado, ou tecidos mesorretais ou perirretais
N2	4 ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos
N2a	4 a 6 gânglios linfáticos regionais são positivos
N2b	7 ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos
pM (metástases)	
M0	Sem metástases à distância em exames de imagem; sem evidência de tumor em locais ou órgãos distantes
M1	Metástases em 1 ou mais locais ou órgãos distantes ou metástases peritoneais
M1a	Metástases em um local ou órgão à distância
M1b	Metástases em 2 ou mais locais ou órgãos distantes sem metástases peritoneais
M1c	Metástases peritoneais isoladas ou com metástases em mais locais ou órgãos distantes

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética do HAL, tendo esta autorizado a mesma por se enquadrar-se dentro dos padrões éticos e de confidencialidade.

2.1. Análise Estatística

A análise e o tratamento estatístico dos dados recolhidos para este estudo foram efetuados por meio de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o software SPSS-24.0® (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Tendo em consideração o cumprimento necessário de determinados critérios para a realização de testes de hipóteses paramétricos, concluiu-se que a amostra não segue uma distribuição normal. Na realização de testes de hipóteses foram empregues o teste do Qui-quadrado, o teste U de Mann-Whitney, o teste de Krusal-Wallis e o Coeficiente de Correlação de Pearson.

O teste do Qui-quadrado (χ^2) serve para testar se duas ou mais populações (ou grupos) independentes diferem relativamente a uma determinada característica, isto é, se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável qualitativa é ou não aleatória. O teste U de Mann-Whitney e o teste de Krusal-Wallis foram aplicados para comparação de amostras independentes, enquanto que a relação estatística entre duas variáveis contínuas foi analisada pelo Coeficiente de Correlação de Pearson.

Tanto as *receiver operating characteristic curve* (ROC) como as respetivas *area under curve* (AUC) foram calculadas para as relações dos marcadores tumorais na ocorrência de metastização tumoral. Este método permitiu calcular a sensibilidade e a especificidade em cada resultado teste.

Consideram-se estatisticamente significativos os resultados com um valor de *p-value* <0,05 para intervalos de confiança de 95%.

3. Resultados

3.1. Caracterização da Amostra

Conforme apresentado na Tabela 2, a amostra total é constituída por 121 doentes (Figura 1), dos quais 80 (66,1%) eram do sexo masculino e 41 (33,9%) do sexo feminino. A média de idades foi de 71,2 anos. O maior número de casos de carcinoma do cólon (47,1%) foi verificado na faixa etária entre os 66 e 80 anos. A maioria dos tumores localizaram-se no cólon sigmoide (40,5%) doentes, seguido do cólon ascendente (26,4%) e o cego (14%). O ângulo esplénico, ângulo hepático e o cólon descendente foram os locais menos acometidos, com 0,8%, 1,7% e 5,8%, respetivamente. A intervenção cirúrgica mais realizada foi a hemicolectomia direita em 56 (46,3%) doentes, seguida da sigmoidectomia em 49 (40,5%). Relativamente ao estadiamento, 25 (20,7%) encontravam-se no estadio I, 54 (44,6%) no estadio II e 42 (34,7%) no estadio III. A metastização hepática foi a mais frequente (8,3%/15,7%).

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES

Características dos doentes	Número de doentes	Percentagem
Sexo	80	66,1
Masculino	41	33,9
Feminino		
Idade		
18-50	6	5,0
51-65	30	24,8
66-80	57	47,1
≥ 81	28	23,1
Localização		
Cego	17	14,0
Ascendente	32	26,4
Ângulo hepático	2	1,7
Transverso	13	10,7
Ângulo esplénico	1	0,8
Descendente	7	5,8
Sigmoide	49	40,5
Intervenção Cirúrgica		
Hemicolectomia direita	56	46,3
Transversectomia	4	3,3
Hemicolectomia esquerda	12	9,9
Sigmoidectomia	49	40,5
Estadio		
I	25	20,7
II	54	44,6
III	42	34,7
Metastização		
Ausente	102	84,3
Hepática	10	8,3
Pulmonar	7	5,8
Óssea	1	0,8
Múltipla	1	0,8

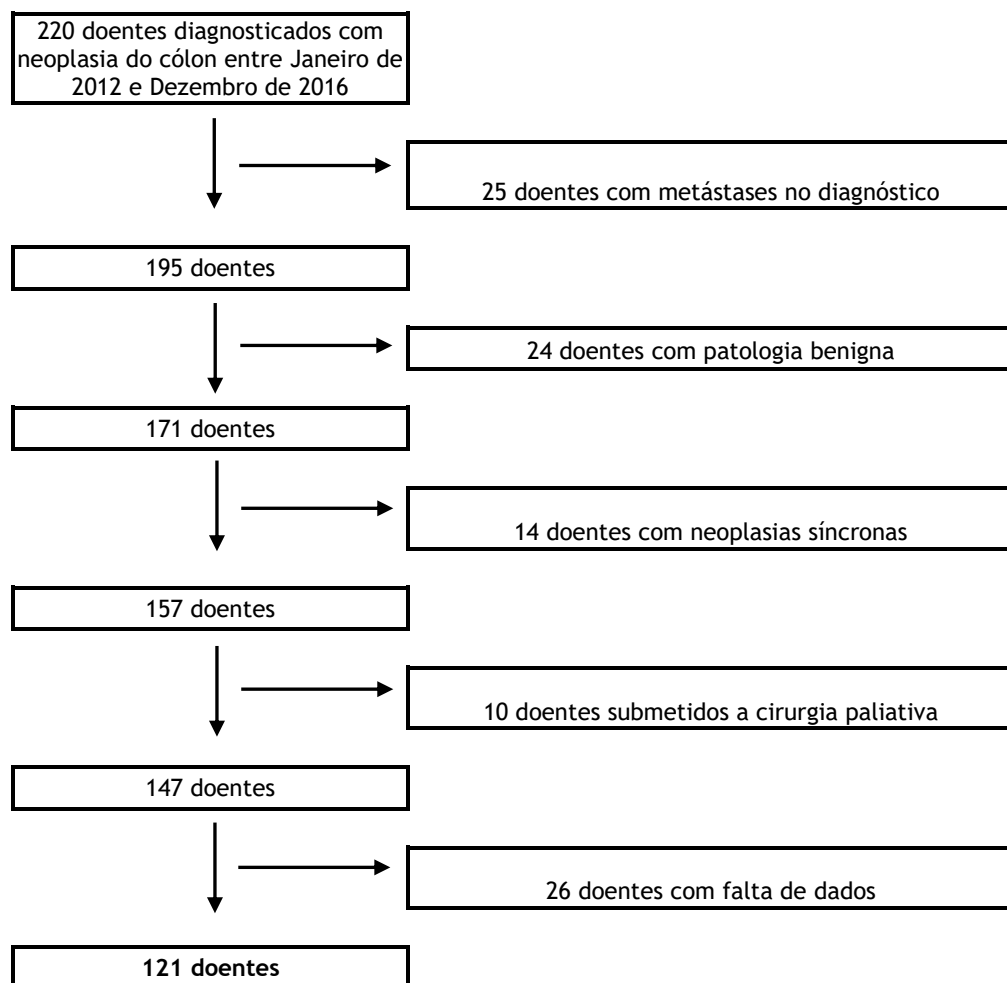


FIGURA 1: Diagrama de Seleção dos doentes para inclusão no estudo

3.2. Comparação dos marcadores tumorais e a metastização

Quando se analisaram os resultados apresentados na Tabela 3, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o grupo de doentes sem metástases e com metástases e o estadiamento ($p<0,001$): estadio I (19,9% *versus* 0,8%); estadio II (39,6% *versus* 4,9%) e estadio III (24,9% *versus* 9,9%). Embora se observe diferenças nos valores de frequência e percentagem relativamente ao sexo, faixa etária e localização do tumor, estas não são estatisticamente significativas ($p=1,000$; $p=0,685$ e $p=0,258$, respetivamente).

TABELA 3: Relação entre as características dos doentes e dos tumores, os marcadores tumorais e a metastização tumoral

	Doentes		<i>p-value</i>
	Sem metastização	Com metastização	
Sexo			$p=1,000^*$
Masculino	67 (55,4%)	13 (10,8%)	
Feminino	35 (28,9%)	6 (4,9%)	
Idade			$p=0,685^*$
18-50	6 (4,9%)	0 (0,0%)	
51-65	26 (21,5%)	4 (3,3%)	
66-80	47 (38,8%)	10 (8,3%)	
>81	23 (19,0%)	5 (4,1%)	
Localização			$p=0,258^*$
Direita	42 (34,7%)	9 (7,4%)	
Transverso	13 (10,7%)	0 (0,0%)	
Esquerda	47 (38,9%)	10 (8,3%)	
CEA pré-operatório	3,07 ($\pm 6,34$)	25,55 ($\pm 66,05$)	$p<0,001^{**}$
Ca 19-9 pré-operatório	14,06 ($\pm 18,37$)	43,54 ($\pm 70,15$)	$p=0,013^{**}$
Estadiamento			$p=0,013^*$
Estadio I	24 (19,9%)	1 (0,8%)	
Estadio II	48 (39,6%)	6 (4,9%)	
Estadio III	30 (24,9%)	12 (9,9%)	
CEA	1,31 ($\pm 1,11$)	75,44 ($\pm 171,99$)	$p<0,001^{**}$
Ca 19-9	12,23 ($\pm 9,11$)	64,70 ($\pm 82,07$)	$p<0,001^{**}$

* Teste do Qui-quadrado; ** Teste U de Mann-Whitney

CEA: *Carcinoembryonic antigen*; Ca 19.9: *Carbohydrate antigen 19.9*; M: Média; DP: desvio padrão

Verificou-se que quando analisados os grupos sem e com metastização, os valores pré-operatórios do CEA (média: 3,07 $\pm 6,34$ *versus* 25,55 $\pm 66,05$) e do Ca 19.9 (média: 14,06 $\pm 18,37$ *versus* 43,54 $\pm 70,15$), os valores do grupo dos doentes que vieram a desenvolver metastização durante o *follow-up* oncológico são mais elevados ($p<0,001$ e $p=0,013$, respetivamente).

Quando se analisou, no *follow-up* oncológico, os valores do CEA ($1,31 \pm 1,11$ versus $75,44 \pm 171,99$) e Ca 19.9 ($12,23 \pm 9,11$ versus $64,70 \pm 82,07$), verificou-se um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$ em ambos os parâmetros), na presença de metastização tumoral, conforme mostra a Tabela 3 e as Figuras 2 e 3.

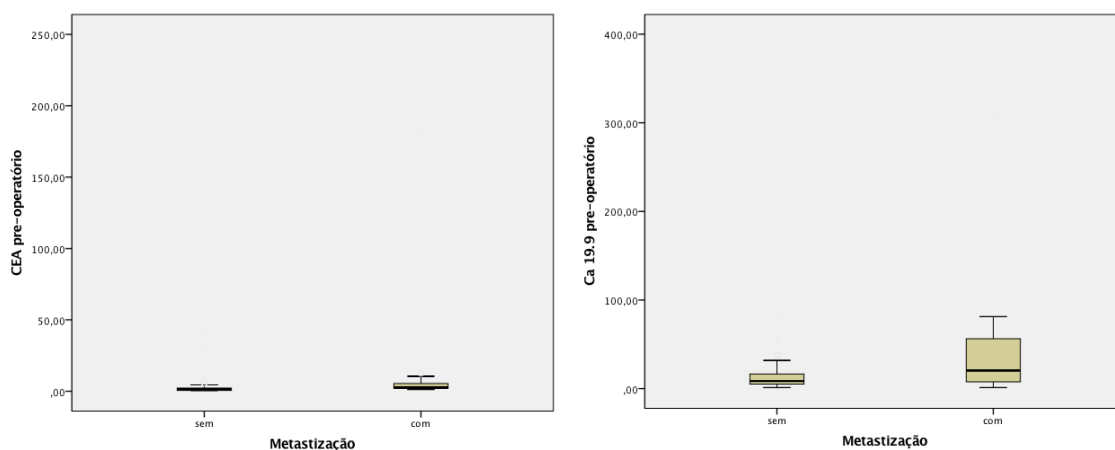


FIGURA 2: *Whiskers-plots* dos valores medianos dos marcadores tumorais pré-operatórios nos doentes com e sem metastização

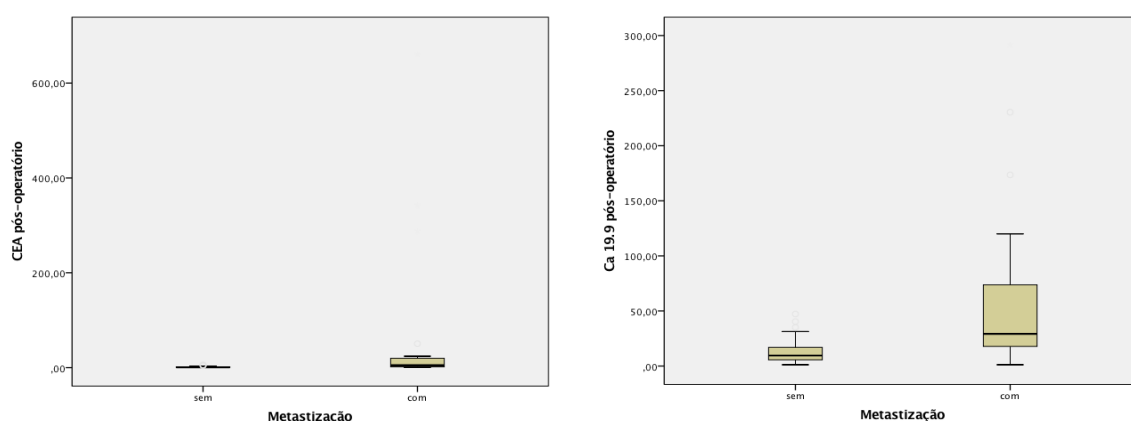


FIGURA 3: *Whiskers-plots* dos valores medianos dos marcadores no *follow-up* oncológico nos doentes com e sem metastização

A Tabela 4 e a Figura 4 discriminam o valor preditivo dos marcadores tumorais CEA e Ca 19.9 do *follow-up* oncológico quanto à ocorrência de metástases à distância. Ambos os marcadores tumorais apresentam alta acuidade, contudo o marcador CEA ($0,847$ ($0,744$ - $0,949$)) apresenta uma acuidade ligeiramente superior à do Ca 19.9 ($0,800$ ($0,674$ - $0,925$)).

TABELA 4: AUC dos marcadores tumorais e da metastização tumoral

Marcadores Tumorais	AUC (IC 95%)
CEA	0,847 (0,744-0,949)
Ca 19.9	0,800 (0,674-0,925)

CEA: Carcinoembryonic antigen; Ca 19.9: Carbohydrate antigen 19.9

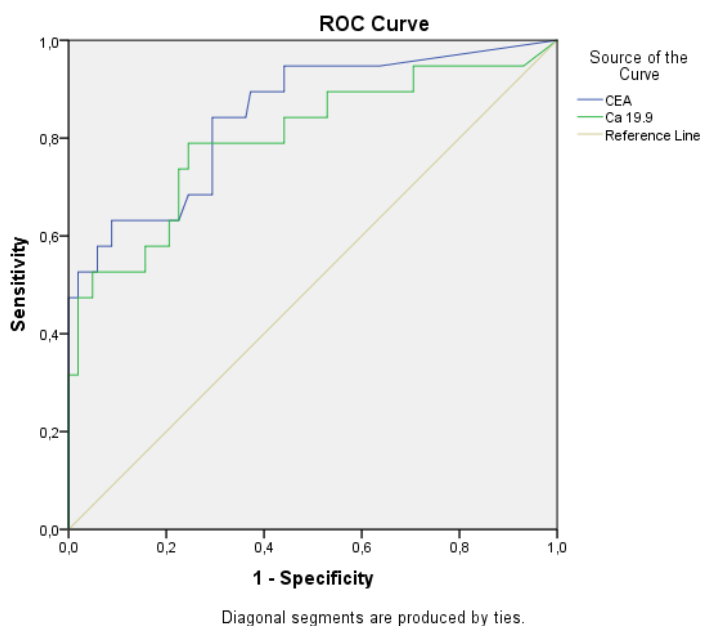


FIGURA 4: Comparação dos UAC do CEA e Ca 19.9 na metastização tumoral

A Tabela 5 apresenta os resultados de sensibilidade e especificidade destes referentes à ocorrência de metástases à distância, com os valores de *cut-off* dos do CEA $\geq 2\text{ng/mL}$ e Ca 19.9 $\geq 17\text{U/mL}$.

TABELA 5: Sensibilidade e especificidade do CEA e Ca 19.9 na metastização tumoral

Marcadores Tumorais	Sensibilidade	Especificidade
CEA	84,2	70,6
Ca 19.9	78,9	75,5

CEA: Carcinoembryonic antigen; Ca 19.9: Carbohydrate antigen

4. Discussão

A vigilância oncológica pós-operatória requer um protocolo específico que, para além de baixo custo e mínimo incómodo para os doentes, apresente sobretudo uma elevada taxa de eficiência na deteção, quer de recidiva local quer de ocorrência de metástases à distância, o mais precocemente possível. Os marcadores tumorais CEA e Ca 19.9 constituem uma ferramenta rotineiramente utilizada na prática clínica para monitorizar estes doentes. Contudo e, segundo as *guidelines* atuais, apenas o marcador CEA está recomendado no estadiamento pré-operatório, planeamento terapêutico, vigilância pós-operatória e monitorização da resposta terapêutica. Ainda permanece por comprovar a utilidade adicional do marcador Ca 19.9 na deteção da recidiva local e da metastização tumoral à distância após intervenção cirúrgica curativa devido à baixa evidência clínica disponível (19).

O presente estudo de investigação envolveu 121 doentes diagnosticados com neoplasia maligna do cólon entre os estadios I e III, que foram submetidos a resseção cirúrgica curativa. Verificou-se que a maioria dos doentes diagnosticados com CCR eram do sexo masculino (80; 66,1%), a faixa etária dos 66 aos 80 anos foi aquela onde se verificou maior número de casos (57; 47,1%) e o cólon sigmoide foi o segmento cólico mais afetado (49; 40,5%). Doentes com estadios mais avançados (estadio III) foram aqueles que mais desenvolveram doença metastática: estadio I (1;0,8%), estadio II (6;4,9%) e estadio III (12,9,9%) com diferenças estatisticamente significativas ($p=0,013$).

O CEA consiste numa glicoproteína sérica de alto peso molecular que promove a agregação de células do CCR, através da sua capacidade de adesão intercelular (9), e o Ca 19.9 é um hapteno que pertence a um complexo glicoproteico de alto peso molecular e que funciona como um ligante da e-seletina, mediando a adesão de células cancerígenas às células endoteliais (14, 15). Portanto, provavelmente estas moléculas desempenham uma importante função no processo de metastização. Levy *et al.* (23) revelaram diferenças significativas nos marcadores CEA e o Ca 19.9 quando comparadas fases precoces e de metastização em doentes com CCR. Apoiando esta hipótese, também Hostetter *et al.* (24) mostraram uma elevação da taxa de metástases hepáticas de 2% para 48% em ratos transplantados com CCR e injetados com CEA.

A maior causa de mortalidade nos doentes com CCR é a metastização à distância, sendo o fígado, o pulmão e a cavidade peritoneal os locais mais frequentemente atingidos. De facto, segundo a literatura, mais de 50% dos doentes com CCR desenvolverá metástases hepáticas, sendo que 25% já se apresentam, no momento do diagnóstico evidência de metastização hepática e pulmonar, situações que estão invariavelmente associadas a um pior prognóstico (17,23,25). Contudo, no presente estudo, apenas 15,7% dos doentes

desenvolveu metástases à distância durante o *follow-up*, sendo que o fígado foi o órgão mais frequentemente acometido (10;8,3%), o que de certa forma está concordante com o que está presente na literatura, apesar de as percentagens serem relativamente mais baixas.

Mais recentemente, num estudo de 199 doentes, conduzido por Pakdel *et al.* (26), foi demonstrada a associação clara entre os valores pré-operatórios do CEA e a ocorrência de metástases hepáticas, sugerindo um *follow-up* mais intensivo nestes doentes. No presente estudo, os autores verificaram que a média dos níveis pré-operatórios dos marcadores CEA e Ca 19.9 mostraram-se superiores em doentes com metástases em relação aos sem (M: 25,55 \pm 66,05 *versus* 3,07 \pm 6,34 e 43,54 \pm 70,15 *versus* 14,06 \pm 18,37, com um $p < 0,001$ e $p = 0,013$, respetivamente), o que vai de encontro com a literatura (Tabela 2). Não obstante, também se observou que as médias dos valores séricos do CEA e Ca 19.9 no *follow-up* oncológico foram superiores no grupo de doentes com evidência imagiológica de metastização (M: 75,44 \pm 171,99 *versus* 1,31 \pm 1,11 e 64,70 \pm 82,07 *versus* 12,23 \pm 9,11, respetivamente, com um $p < 0,001$).

Analisando as AUC (Tabela 4) na relação entre os marcadores CEA e Ca 19.9 no grupo de doentes com metástases, conclui-se que o marcador CEA (0,847) oferece melhor discriminação nestes doentes do que o Ca 19.9 (0,800), apesar de ambos exibirem alta acuidade quanto ao seu valor preditivo. Para valores de *cut-off* de 2ng/mL e 17U/mL, as sensibilidades dos marcadores séricos CEA e Ca 19.9 obtidas pelas curvas ROC foram 84,2% e 78,9%, enquanto que a especificidade destes marcadores foi de 70,6% e 75,5%, respetivamente (Tabela 5 e Figura 4). No seu estudo de 2017, Milica *et al.* (27) reportou a presença de metástases hepáticas com sensibilidades de 76,8% e 80,4% e especificidades de 71,8% e 40% para os marcadores CEA e Ca 19.9 respetivamente, com valores de *cut-off* do CEA de 3,5ng/mL e do Ca 19.9 de 5,5U/mL. Apesar de os resultados se mostrarem semelhantes, as diferenças podem ser explicadas pela maior amostra ($n=300$) e percentagem de doentes com metástases à distância.

Este estudo apresentou algumas limitações, nomeadamente ser um estudo retrospectivo e transversal de uma única instituição, tendo incluindo um reduzido número de doentes no seu total, bem como um número reduzido de doentes com metastização tumoral documentada. A limitação terá sido a avaliação exclusiva do carcinoma do cólon, não tendo sido incluídos doentes com carcinoma do reto.

5. Conclusão

De acordo com o presente estudo de investigação, durante o *follow-up* oncológico de doentes com CCR e submetidos a ressecção cirúrgica curativa, elevações séricas independentes dos marcadores tumorais CEA e Ca 19.9, quer no pré-operatório quer durante o seguimento do pós-operatório, estão associadas ao desenvolvimento de metástases tumorais à distância e, por conseguinte, pior prognóstico.

O Ca 19.9 mostrou uma acuidade semelhante ao CEA, mostrando ser uma ferramenta de prognóstico com igual importância no *follow-up* oncológico de doentes com CCR.

Apesar destes resultados promissores, recomenda-se mais estudos, nomeadamente prospetivos e multicêntricos que fortaleçam as evidências clínicas da utilidade destes e de novos marcadores tumorais na avaliação da sobrevida global, recidiva local e metastização tumoral em qualquer estadio do CCR, de forma quer de forma independente, quer combinada em logaritmos de avaliação de prognóstico.

Este estudo levanta algumas questões que poderão servir de mote para novas abordagens investigacionais: Qual o papel do Ca 19.9 quando o CEA permanece negativo, quer no pré-operatório quer na presença de recidiva local ou de metastização tumoral? Qual(ais) a(s) correlação(ões) da elevação destes marcadores com os achados imunohistoquímicos do tecido tumoral? Na avaliação do carcinoma do reto o Ca 19.9 terá comportamento semelhante ao do carcinoma do cólon?

Referências Bibliográficas

1. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(28):3799-805.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):177-93.
4. Maughan NJ, Quirke P. Modern management of colorectal cancer--a pathologist's view. *Scandinavian journal of surgery: SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2003;92(1):11-9.
5. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Prognostic value of serum tumor antigen CA19-9 after curative resection of colorectal cancer. *Anticancer research*. 2009;29(10):4303-8.
6. Lin PC, Lin JK, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(10):1333-8.
7. Al-Shuneigat JM, Mahgoub SS, Huq F. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *Journal of Biomedical Science*. 2011;18(1):50-.
8. Ilantzis C, DeMarte L, Screaton RA, Stanners CP. Deregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation. *Neoplasia (New York, NY)*. 2002;4(2):151-63.
9. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell*. 57(2):327-34.
10. Filella X, Molina R, Grau JJ, Pique JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Annals of surgery*. 1992;216(1):55-9.
11. Hanke B, Riedel C, Lampert S, Happich K, Martus P, Parsch H, et al. CEA and CA 19-9 measurement as a monitoring parameter in metastatic colorectal cancer (CRC) under palliative first-line chemotherapy with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2001;12(2):221-6.
12. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic cell genetics*. 1979;5(6):957-71.
13. Magnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, et al. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a

- ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. The Journal of biological chemistry. 1982;257(23):14365-9.
14. Sisik A, Kaya M, Bas G, Basak F, Alimoglu O. CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2013;14(7):4289-94.
15. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. Advances in experimental medicine and biology. 2015;867:247-60.
16. Stiksma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. Clinical colorectal cancer. 2014;13(4):239-44.
17. Bolocan A, Ion D, Ciocan DN, Paduraru DN. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990). 2012;107(5):555-63.
18. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. Journal of clinical pathology. 2008;61(5):561-9.
19. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(33):5313-27.
20. Jeon BG, Shin R, Chung JK, Jung IM, Heo SC. Individualized Cutoff Value of the Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level is Necessary for Optimal Use as a Prognostic Marker. Ann Coloproctol. 2013;29(3):106-14.
21. Lin P-C, Lin J-K, Lin C-C, Wang H-S, Yang S-H, Jiang J-K, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis. International journal of colorectal disease. 2012;27(10):1333-8.
22. Wang J, Wang X, Yu F, Chen J, Zhao S, Zhang D, et al. Combined detection of preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(11):14853-63.
23. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. Neoplasma. 2008;55(2):138-42.
24. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C, et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. Journal of the National Cancer Institute. 1990;82(5):380-5.
25. Polat E, Duman U, Duman M, Atici AE, Reyhan E, Dalgic T, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. Current Oncology. 2014;21(1):e1-e7.
26. Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients. Cancer biomarkers: section A of Disease markers. 2016;16(2):245-52.

27. Stojkovic Lalosevic M, Stankovic S, Stojkovic M, Markovic V, Dimitrijevic I, Lalosevic J, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? Hellenic journal of nuclear medicine. 2017;20(1):41-5.
28. Chen W, Liu Q, Tan SY, Jiang YH. Association between carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and body mass index in colorectal cancer patients. Molecular and Clinical Oncology. 2013;1(5):879-86.
29. Redston M. Carcinogenesis in the GI tract: from morphology to genetics and back again. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2001;14(3):236-45.
30. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 2.2018). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed April 13, 2018.